

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia II

### **Abordagem terapêutica do Cancro Colorectal em estadio IV**

Emily Roza González

---

**Maio 2018**

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia II

### **Abordagem terapêutica do Cancro Colorectal em estadio IV**

Emily Roza González

**Orientado por:**

Dra. Marta Lamas

---

**Maio 2018**

**Resumo:** o cancro colorectal (CCR) é a neoplasia mais comum do tracto gastrointestinal e a segunda causa de morte por neoplasia a nível mundial. Aquando o diagnóstico, 20 a 25% dos casos encontram-se em estadio IV com metastização hepática. A ressecção cirúrgica é o tratamento mais eficaz com uma sobrevida média de 20-40% aos 5 anos, porém apenas 20% se apresentam com metástases ressecáveis de antemão. O uso de quimioterapia sistémica como etapa inicial facilita o tratamento imediato da doença hepática metastática, reconhecida como a causa mais provável da morte dos doentes. A quimioterapia com FOLFOX (5-Fluoracilo, Leucovorin e Oxaliplatina) ou FOLFIRI (5-Fluoracilo, Leucovorin e Irinotecano) permite a ressecção completa das mesmas e o FOLFOXIRI aumenta ainda mais as taxas de ressecção. Para os casos que se apresentem com metástases irressecáveis, o benefício de se intervir a nível do tumor primário e em que momento do processo, permanece sem uma resposta definitiva e consensual, havendo estudos que apontam benefício e outros o contrário. Estudos recentes advogam que a evolução dos esquemas de quimioterapia baseados em Fluoracilo permitem evitar ressecções fúteis dos mesmos, uma vez que o número de intervenções paliativas do tumor primário foi baixo em doentes que receberam quimioterapia adjuvante e não removeram o tumor primário.

**Palavras-Chave:** cancro colorectal, tratamento, tumor primário, metástases ressecáveis, metástases irressecáveis.

**Abstract:** colorectal cancer is the most common malignancy of the gastrointestinal tract and the second most deadly of malignancies. When diagnosed, 20-25% of the cases are stage IV. Surgical resection is the best treatment, but only 20% of the patients have resectable metastases for start. Adjuvant chemotherapy allows the conversion of unresectable to resectable metastases. Systemic therapy options include FOLFOX (5-Fluoracil, Leucovorin and Oxaliplatin) and/or FOLFIRI (5-Fluoracil, Leucovorin and Irinotecan). There is no clear conclusion whereas the surgical intervention of the primary tumor is beneficial or not in case of unresectable metastases, but some studies show that with the evolution of systemic therapy the number of complications related to the primary tumor was low.

**Key-words:** colorectal cancer, treatment, primary tumor, resectable metastases, unresectable metastases.

O Trabalho exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

## Índice

<b>1. Introdução .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Epidemiologia e História Natural da Doença.....</b>	<b>6</b>
<b>3. Cancro Colorectal em estadio IV .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Abordagem cirúrgica do tumor primário .....</b>	<b>9</b>
<b>3.2 Abordagem cirurgia das metástases.....</b>	<b>11</b>
<b>3.3 Tratamento neoadjuvante e adjuvante.....</b>	<b>13</b>
<b>4. Conclusão.....</b>	<b>15</b>
<b>5. Referências.....</b>	<b>18</b>

## 1. Introdução

O cancro colorectal (CCR) é uma doença com alta prevalência, morbilidade e mortalidade. O estadio avançado – estadio IV, apresenta-se clinicamente de forma muito heterogénea. Temos assistido nas últimas décadas a grandes avanços no conhecimento desta diversidade bem como nas formas de abordar cirúrgica e sistemicamente a doença.

Por ser um tema muito relevante no ensino e prática médica, devido à sua alta prevalência na população mundial e sem fugir à regra também na população portuguesa, torna-se imprescindível um conhecimento mais aprofundado sobre como lidar com a doença. O objectivo deste artigo de revisão consiste nos dois seguintes pontos:

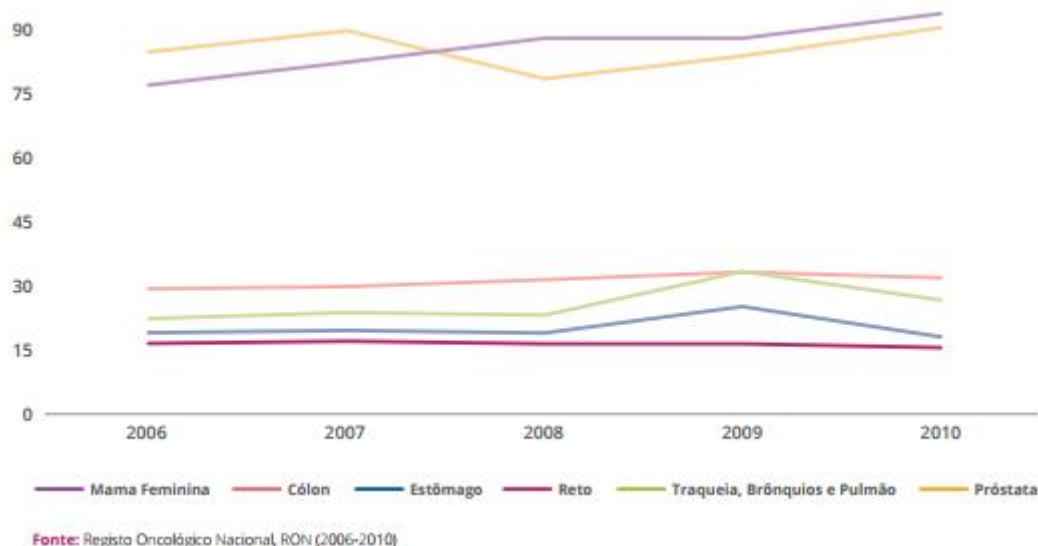
1. Realizar revisão bibliográfica sobre o cancro colorectal em estadio IV.
2. Obter conhecimentos baseados na evidência sobre as opções de tratamento cirúrgico e sistémico do cancro colorectal em estadio IV com metástases hepáticas que trazem mais benefício aos doentes em termos de sobrevida a curto e a longo prazo.

A metodologia utilizada para a realização deste trabalho foram a pesquisa de artigos publicados nos últimos 5 anos tanto na língua inglesa como portuguesa na plataforma PubMed, bem como relatórios e normas de orientação clínicas da Direcção Geral de Saúde.

## 2. Epidemiologia e História Natural da Doença

O adenocarcinoma colorectal é a neoplasia mais comum do tracto gastrointestinal e a segunda causa de morte por neoplasia a nível mundial. Cerca de 76% dos doentes com CCR são diagnosticados entre os 65 e os 85 anos de idade, mas actualmente indivíduos mais jovens estão a ser diagnosticados com a doença como consequência ao tipo de dieta. Aquando o diagnóstico, 20 a 25% dos casos encontram-se em estadio IV com metastização hepática. A metastização está confinada ao fígado em 70 a 80% dos casos e caso seja metástase única é possível a cura de até 29% dos doentes <sup>[1][2]</sup>. Apesar de décadas de pesquisa, os mecanismos responsáveis pelo processo de metastização ainda não são compreendidos na sua totalidade. As metástases no fígado, pulmões e peritoneu são as mais frequentes, mas também podem ocorrer no cérebro, gânglios linfáticos, osso e tiróide. Aproximadamente 40% dos doentes vai apresentar recidiva após cirurgia curativa, em geral sob a forma de metástases regionais ou à distância <sup>[2][3][4][5]</sup>

Especificamente para a população portuguesa o cancro de cólon figura em 3º lugar no ranking dos cancros mais prevalente, seguindo-se ao cancro da mama e da próstata e a sua incidência tem, à semelhança, destes vindo a aumentar<sup>[6]</sup>



**Figura 1.** Incidência dos principais tumores malignos na população portuguesa. [adaptado de Doenças Oncológicas em números, DGS 2015]

Os principais factores de risco incluem a idade (factor mais predominante) com uma incidência aumentada a partir dos 50 anos, a hereditariedade (20 % dos casos), dietas ricas em gorduras de origem animal, doença inflamatória intestinal, tabaco, acromegalia (pelos níveis elevados de hormona de crescimento - GH em circulação bem como *Insulin Growth Factor 1* - IGF-1) e irradiação pélvica (para o tumor do recto em particular). O exercício físico, óleos como o azeite, óleo de coco, óleo de peixe, vegetais e fibras são apontados como factores protectores<sup>[7]</sup>. Curiosamente a administração de ácido acetilsalicílico tem demonstrado um potencial efeito anticancerígeno com melhoria da sobrevida. A maioria dos CCR e adenomas coloreticais expressam a enzima cicloxigenase-2 a qual interage com a via da fofoquinase-3-fosfato e a inibição da enzima resulta em inibição desta via. Baines et al relacionaram os dados do Registo Norueguês de Cancro com o Registo Norueguês de Prescrição e concluíram que o uso de aspirina regular após o tratamento curativo diminuiu as taxas de recorrência. Porém estes dados carecem ainda de estudos de maior porte <sup>[2]</sup>.

Como factores de pior prognóstico encontramos que o sexo masculino tem uma incidência mais alta de CCR em comparação ao sexo feminino, bem como menor sobrevivência após cirurgia com intenção curativa. Outros factores também são importantes como o grau histológico (os de grau histológico elevado têm pior prognóstico que os de grau 1 e 2), os níveis elevados de antigénio carcinogénico embrionário (CEA) que se associam a maior risco de recorrência do CCR. Também a localização do tumor é apontada como tendo influencia no prognóstico apresentando diferenças na metastização e na sobrevida livre de doença. Os tumores localizados à esquerda têm 70% de risco de se apresentarem com metástase única do fígado em comparação com os do colon direito e recto. Uma dieta pobre em fibras, e o consumo de tabaco e álcool em excesso são factores de risco para CCR à esquerda. Os tumores localizados à direita têm maior probabilidade de se apresentarem com alto grau histológico (que equivale a pouca diferenciação) e um tumor mais avançado localmente em comparação com os da esquerda. Relativamente à metastização, os localizados à direita metastizam mais facilmente para o peritoneu, enquanto os da esquerda para o fígado e pulmão.<sup>[8]</sup> Os doentes com tumor do recto apresentam mais frequentemente metástases pulmonares.<sup>[2]</sup>

Na actualidade é um consenso o facto de a neoplasia originar-se a partir de um pólipó adenomatoso. Estes pólipós são frequentes e ocorrem em 17 a 21% da população acima dos 50 anos, chegando a ser superior a 50% em resultados de autópsia. O risco de malignizar varia com o tamanho e tipo histológico de pólipó onde os tubulares malignizam em apenas

5% dos casos enquanto os vilosos podem atingir os 40% <sup>[9][7]</sup>. Relativamente ao tamanho, o carcinoma invasivo é raro abaixo de 1cm, aumentando a incidência de forma proporcional com o tamanho, chegando a 35-50% se maior que 2cm. Os pólipos classificam-se ainda em sesséis ou pediculados, tendo estes últimos melhores resultados após remoção por colonoscopia. O carcinoma inicia-se na mucosa e invade subsequentemente as camadas, tecidos e órgãos adjacentes. A probabilidade de invasão ganglionar aumenta com o tamanho do tumor, baixo grau de diferenciação e profundidade de invasão, sendo este o parâmetro o mais preditor de invasão dos gânglios. Caso o tumor esteja confinado à mucosa - *in situ* (Tis) - não acarreta risco de haver invasão ganglionar concomitante. Para os classificados como T1 e T2 já existe invasão ganglionar em 5-20% dos casos e para os T3 e T4 em mais de 50%. Quanto à metastização à distância como já foi referido anteriormente, o fígado é o órgão mais acometido, via hematogénica pelo sistema porta<sup>[7]</sup>. O processo de metastização segue o curso de drenagem sanguínea do colon e 1/3 proximal do recto pelo sistema porta para o fígado. Os 2/3 distais do recto drenam diretamente para a veia cava inferior sendo que o órgão seguinte no curso venoso é o pulmão. Assim sendo, não é de estranhar o facto de tumor do cólon metastizar mais comumente para o fígado e o do recto baixo para o pulmão. <sup>[10]</sup>



### 3. Cancro Colorectal em estadio IV

O tempo de sobrevida médio dos doentes em estadio IV sem tratamento após o diagnóstico ronda os 6 a 12 meses e a sobrevida a 5 anos é extremamente rara. A recessão cirúrgica é o tratamento mais eficaz com uma sobrevida média de 20-40% aos 5 anos, porém apenas 20% dos doentes com metastização hepática se apresentam com metástases ressecáveis de antemão<sup>[11]</sup>. Com os avanços no campo da quimioterapia uma percentagem significativa dos tumores considerados irressecáveis, são convertidos em ressecáveis. É de salientar a importância da tomada de decisão em reunião de equipa multidisciplinar na melhoria das estatísticas de sobrevivência e optimização do tratamento. O estudo dos doentes requer a avaliação e estadiamento da doença com recurso a várias técnicas de imagem tais como a ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) e tomografia de emissão de positrões (PET) <sup>[3] [12] [13] [14]</sup>

A ressecção por laparotomia ou por laparoscopia tem resultados oncológicos equivalentes no caso de cancros do cólon localizados. A utilização da laparoscopia deve ter por princípio a experiência documentada do cirurgião, bem com os factores relacionados com o doente e com o tumor<sup>[15]</sup> A técnica laparoscópica está recomendada como uma alternativa a uma ressecção aberta em indivíduos com CCR em que ambas as técnicas são elegíveis. Segundo a norma de orientação clínica - NOC para o CCR (DGS 2015), a extensão da ressecção do cólon deve a) corresponder à drenagem linfática e vascular a nível da origem do vaso arterial que nutre o local onde se encontra o tumor, b) caso o tumor seja equidistante de dois vasos principais, ambos devem ser ressecados na sua origem, c) a linfadenectomia deve ser feita em bloco com o tumor respeitando a excisão completa do mesocólon no caso do cólon e excisão completa do mesorrecto em caso do recto. A ressecção de órgãos adjacentes envolvidos pelo tumor deve ser em bloco com o mesmo<sup>[14]</sup>

#### 3.1 Abordagem cirúrgica do tumor primário

Fazendo uma breve resenha histórica, a década de 90 foi pautada por uma abordagem cirúrgica mais agressiva no tratamento do CCR em estadio IV. A ressecção das metástases hepáticas era realizada apenas após a ressecção do tumor primário e posterior quimioterapia. Caso a doença metastática não progredisse durante o tratamento de quimioterapia então era realizada a sua ressecção cirúrgica. Embora uma percentagem de doentes chegasse ao ponto de

ressecar a metástase, uma grande parte dos mesmos não completava o tratamento devido ao atraso no início da quimioterapia ou devido à progressão para metástase irressecável. É então que em 2006 foi introduzida a cirurgia inversa com ressecção da metástase seguida de quimioterapia primeiramente e só por fim a ressecção do tumor primário. <sup>[13]</sup>

Actualmente não há consenso acerca do momento ideal e a sequência com que se devem ressecar as metástases e o tumor primário, contudo é consensual a vantagem de realizar quimioterapia em primeiro plano. Quando o tumor primário se apresenta com oclusão e peritonite associada não há dúvidas quanto à forma de actuação, sendo necessária uma cirurgia de urgência <sup>[12]</sup> <sup>[16]</sup>. Perante um tumor primário assintomático e com metástases ressecáveis, estudos recentes indicam que a ressecção simultânea (desde que não seja uma hepatectomia de três ou mais segmentos) ou em dois tempos do tumor primário e das metástases demonstraram tempos de sobrevida a longo prazo semelhantes. <sup>[16]</sup> <sup>[3]</sup> <sup>[13]</sup> <sup>[15]</sup>

Para os casos que se apresentem com metástases irressecáveis, o benefício de se intervir também a nível do tumor primário e em que momento do processo permanece sem uma resposta definitiva e consensual, havendo estudos que apontam benefício e outros o contrário. Para os que concluem haver benefício, atribuem este facto a uma melhor resposta à quimioterapia pós redução da carga tumoral. A sobrevivência dos doentes também pode ser aumentada pelo facto de que estes estão menos susceptíveis a desenvolver oclusão e perfuração, para além de que a remoção do tumor primário poderá promover a imunocompetência. Foi ainda sugerido que o tumor primário estabelece interações com os órgãos alvo para a progressão das micrometastases. Isto levou a indagar que na presença do tumor primário, o mesmo induz nos órgãos à distância o ambiente próspero à metastização. Em contrapartida outros muitos estudos baseados em PET e histologia observaram um crescimento das metástases hepáticas após a remoção do tumor primário indicado pelo aumento na densidade vascular, proliferação e metabolismo das metástases. Estes dados sugerem que o tumor primário tem um papel na progressão do processo metastático pela inibição da neoangiogénese. Também uma cirurgia major induz um estado transitório de imunodepressão que poderá promover o crescimento do tumor. Apesar de tudo ainda é necessário realizar um ensaio clínico que compare a remoção do tumor primário versus uma estratégia conservadora, uma vez que os dados permanecem discordantes sendo a sua influência na neoangiogénese baseada apenas em estudos experimentais. Também os estudos que favorecem a remoção tinham vieses de seleção dos pacientes mais aptos a cirurgia (*fit*) e

portanto provavelmente mais prováveis de apresentarem taxas de sobrevida mais elevada. <sup>[17]</sup>

[15]

Especificamente em relação ao tumor primário localizado no recto, sendo a sua biologia idêntica à do cólon, os princípios que regem o seu tratamento são semelhantes. Contudo há maior probabilidade de recorrência pois a anatomia da pélvis e a proximidade a outros órgãos tornam a sua ressecção mais difícil, bem como a obtenção de margens livres de doença<sup>[7]</sup>. A técnica de remoção total do mesorrecto nos tumores localizados nos dois terços inferiores diminuiu em muito a recidiva local e em associação a radioterapia ou quimioradioterapia obtêm-se taxas de recorrência local inferiores a 10% aos 5 anos. <sup>[2] [5] [14]</sup>

Num doente com cancro colo-rectal em estágio avançado, e sem possibilidades de cura, a palição de uma obstrução aguda pode ser feita recorrendo a próteses endoscópicas, ou à realização de cirurgia descompressiva, apresentando os dois procedimentos resultados semelhantes, e devendo a sua escolha depender da experiência local, da preferência do doente e da sobrevivência expectável <sup>[17]</sup> O uso dos stents do cólon introduzidos em 1991 é o tratamento de eleição actual para tumores obstrutivos ou quase obstrutivos em doentes com doença metastática irressecável ou em quadro oclusivo. Apesar de os stents se terem mostrado eficazes para o cólon ascendente e transversal, pela facto de a sua colocação nestes segmentos requerer uma experiência técnica nem sempre disponível, o seu uso está mais generalizado para os tumores do cólon esquerdo. Para os tumores do recto não são uma opção a considerar uma vez que estão associados a aumento da dor, tenesmo e incontinência bem como maior probabilidade de migração para o exterior devido à anatomia do recto. <sup>[12]</sup>

### 3.2 Abordagem cirurgia das metástases

O conceito de metástase síncrona compreende as metástases detectadas aquando o diagnóstico do tumor primário ou antes deste. Metástases metácronas dizem respeito às diagnosticadas após o tumor primário e podem ainda ser divididas em precoces caso detectadas em menos de 12 meses após o diagnóstico ou cirurgia do tumor primário e tardias as detectadas mais de 12 meses após isto <sup>[15]</sup>.

Não existem na actualidade critérios rigorosos sobre a forma de ressecar as metástases hepáticas. O objectivo maior de qualquer cirurgia às metástases hepáticas é remover de forma

segura o tumor com margens livres de doença (> 1cm) e deixar uma porção suficiente de fígado de aproximadamente 30% do volume total ou um rácio peso de fígado- peso corporal remanescente > 0.5, porém apenas 10-20% dos doentes apresentam metástases ressecáveis de início <sup>[11]</sup> <sup>[13]</sup> <sup>[18]</sup>. As facilmente ressecáveis são removidas com margens livres e potencial de cura, porém as que são desafiantes do ponto de vista cirúrgico podem requerer quimioterapia neoadjuvante <sup>[19]</sup> <sup>[2]</sup> <sup>[16]</sup>. O estudo imagiológico das metástases, à semelhança do mencionado anteriormente, pode ser feito com recurso a vários métodos como a RM, TC, PET-scan. A RM associada a contraste específico para fígado possui uma sensibilidade de 90% para lesões muito pequenas (<1cm) e por este motivo é melhor na detecção de metástases em comparação com a TC. Actualmente a ecografia intraoperatória é mandatória para a confirmação da investigação realizada anteriormente por TC ou RM e para a detecção de lesões que não se identificaram antes <sup>[13]</sup> <sup>[17]</sup>.

Os critérios exactos de metástases ressecáveis ainda não são uniformes. No passado as metástases eram consideradas irressecáveis se fossem grandes, multinodulares, mal localizadas e com metastização extra-hepática concomitante. Actualmente o critério é focado na reserva hepática remanescente após cirurgia com margens livres de doença e não tanto na extensão removida. Até mesmo a doença extra-hepática já não é um critério de não intervir cirurgicamente desde que sejam ressecáveis <sup>[11]</sup>. Os critérios radiológicos para a não ressecção devem reunir o envolvimento de todas as veias hepáticas ou ambos os ramos da veia porta ou um ramo portal e duas veias hepáticas contra laterais e uma predição de menos de 25-30% de volume remanescente <sup>[17]</sup> <sup>[16]</sup>. Como critérios não radiológicos encontram-se a lesão extra-hepática não ressecável e estado geral do doente <sup>[16]</sup>.

Um dos scores de prognóstico mais usado em doentes ressecados foi elaborado por Fong et al em 2001 e incorpora cinco factores de risco nomeadamente gânglios positivos, sobrevida livre de doença inferior a 12 meses, mais de uma lesão metastática, tamanho superior a 5cm e CEA superior a 200ng/ml. Os doentes com cinco factores de risco apresentaram uma sobrevida a cinco anos de 14% e uma média de 22 meses de vida comparados com 44% de sobrevida aos cinco anos e média de 51 meses de vida para os que tinham apenas um factor de risco. A taxa de sobrevida a cinco anos sem nenhum factor de risco correspondeu a 60% <sup>[11]</sup>.

O uso da quimioterapia neoadjuvante antes da intervenção cirúrgica das metástases ou do tumor primário provou ser benéfico pois se associa a menor taxa de margens positivas

bem como auxilia na identificação do subgrupo de doentes que vai apresentar doença progressiva durante o tratamento. Mesmo após estabilização da doença, a ressecção das metástases hepáticas não deve ser negada aos doentes. As metástases pulmonares estão associadas a melhor sobrevivência média que as hepáticas (24 e 18 meses respectivamente) e caso sejam síncronas, as metástases hepáticas devem ser ressecadas em primeiro lugar <sup>[17]</sup> <sup>[2]</sup>. Metástases recorrentes podem ocorrer em 60 a 75% dos doentes e devem ser ressecadas desde que tecnicamente possível, apresentando sobrevida a longo prazo semelhante às primeiras <sup>[2]</sup> <sup>[16]</sup> <sup>[11]</sup>

### 3.3 Tratamento neoadjuvante e adjuvante

O uso de quimioterapia sistémica como etapa inicial facilita o tratamento imediato da doença hepática metastática, reconhecida como a causa mais provável da morte dos doentes <sup>[20]</sup>. Em casos de metástases tecnicamente desafiantes o recurso a regimes de quimioterapia durante 4-6 meses pode converter uma metástase irressecável em ressecável<sup>[18]</sup>. A quimioterapia com FOLFOX (5-Fluoracilo, Leucovorin e Oxaliplatina) ou FOLFIRI (5-Fluoracilo, Leucovorin e Irinotecano) permite a ressecção completa das mesmas e o FOLFOXIRI aumenta ainda mais as taxas de ressecção. Para os doentes com mutação do gene RAS a utilização de um inibidor de VEGFR (receptor de factor de crescimento do endotélio vascular) - o Bevacizumab, aumenta as taxas de ressecção e deve ser sempre prescrito em associação com a quimioterapia. Os inibidores do EGFR (receptor de factor de crescimento do epitélio) como o Cetuximab e o Panitumab, só devem ser usados nos tumores sem mutação nos genes KRAS ou NRAS. Os inibidores VEGFR e EGFR nunca devem ser prescritos em associação. A duração da quimioterapia neoadjuvante deve ter um tempo limitado e a ressecção das metástases deve ser realizada assim que possível <sup>[11]</sup> <sup>[3]</sup> <sup>[12]</sup>. Com os actuais esquemas de quimioterapia cerca de 20% dos tumores considerados irressecáveis são convertidos em ressecáveis e com potencial de cura <sup>[17]</sup>.

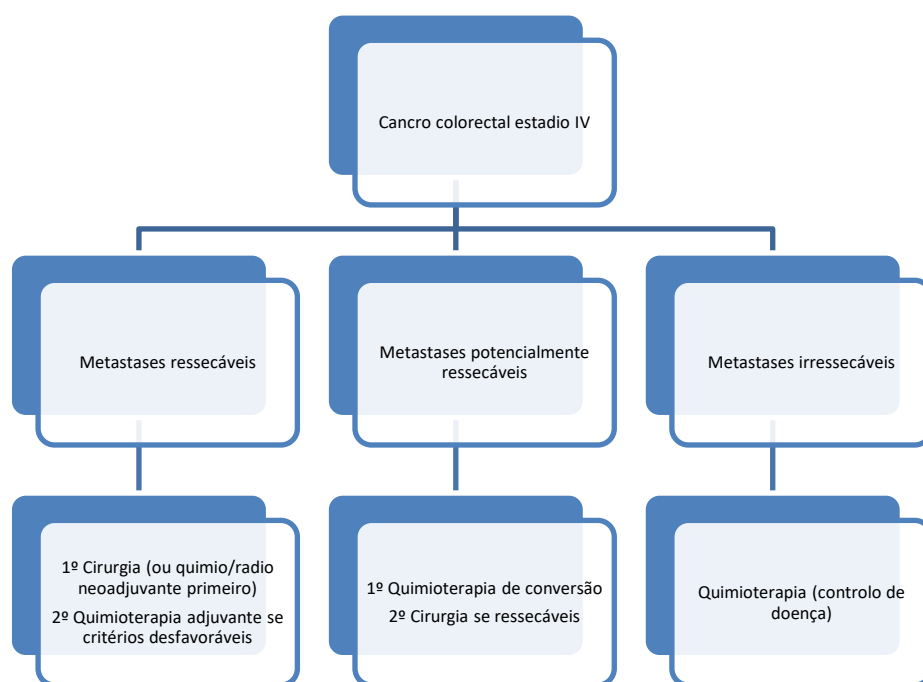
Relativamente ao tumor primário assintomático, estudos recentes advogam que a evolução nos esquemas de quimioterapia baseados em Fluoracilo permitem evitar ressecções fúteis dos mesmos, uma vez que o número de intervenções paliativas do tumor primário foi baixo em doentes que receberam quimioterapia adjuvante e não removeram o tumor primário. Inclusive um estudo reportou que 93% dos doentes não evidenciaram complicações

associadas ao tumor primário que requeressem cirurgia. Nos restantes 7% a cirurgia foi realizada em média sete meses após o início da quimioterapia. Outro estudo obteve resultados semelhantes com penas 5% de cirurgias de emergência <sup>[12]</sup>. Porventura estes novos dados poderão acrescentar algo á discussão existente sobre o benefício ou não de operar o tumor primário em caso de metástase inoperável mencionado anteriormente.

Numerosos ensaios foram realizados para perceber o impacto da radioterapia e da quimioterapia no tratamento do tumor do recto. Numa revisão da Cochrane em 2012, avaliações na quimioterapia e radioterapia pré-operatórias concluiu-se que não havia diferença na sobrevida total entre as duas técnicas. Porém a quimioradioterapia foi associada a menor recorrência pélvica. Foi demonstrado que a quimioradioterapia neoadjuvante leva a diminuição do tamanho do tumor que é vantajosa na ressecção cirúrgica. Cerca de 15% a 27% dos doentes chegam a ter resposta completa sem tumor residual a nível macroscópico e histológico<sup>[2]</sup>. Em contrapartida, a *guideline* apresentada pela ESMO (European Society for Medical Oncology) em 2016 advoga um tratamento semelhante para o tumor do cólon e do recto em estadio IV não recomendando esquemas com radioterapia para o tumor do recto<sup>[18]</sup>.

## 4. Conclusão

Pela análise dos dados apresentados nos estudos usados como base para esta revisão temática, as opções de tratamento para os diferentes cenários de apresentação possíveis num doente diagnosticado com CCR em estadio IV, desde que seja considerado *fit* para os tratamentos, podem seguir a seguinte ordem de decisão:



**Esquema 1:** Diagrama de decisão diagnóstica no estadio IV do CCR.

Sempre que o tumor primário se apresente com obstrução/perfuração a cirurgia deste é a prioridade, caso contrário o foco da decisão torna-se a doença metastática hepática e é esta que vai ditar a actuação. Para as metástases hepáticas ressecáveis de antemão há benefício em realizar quimioterapia neoadjuvante e só depois intervir no tumor primário e nas metástases, caso os critérios técnicos ou oncológicos sejam desfavoráveis (tais como o número de lesões e a presença/suspeita de doença extra-hepática, factores de prognóstico estes também aplicáveis ao uso ou não de quimioterapia adjuvante)<sup>[18][11]</sup>. Operar ambos os focos de doença num tempo ou em dois tempos operatórios tem resultados semelhantes em termos de sobrevida a longo prazo.

Quando as metástases são irressecáveis os estudos demonstram que a quimioterapia pode converte-las em ressecáveis. Se apesar destas tentativas não for possível intervir a nível da doença metastática há na mesma benefício em realizar quimioterapia por forma a diminuir

as complicações do tumor primário sem ser necessário intervir cirurgicamente neste <sup>[3]</sup> <sup>[15]</sup>. Num artigo consultado cujo estudo era dirigido unicamente ao tumor do recto com metástase hepática o mesmo advogava, à semelhança do explanado no diagrama acima, realizar quimioterapia de antemão e após isto ressecar o tumor primário ou a metástase consoante qual dos focos de doença fosse mais difícil tecnicamente antes da quimioterapia <sup>[21]</sup>



## Agradecimentos

Agradeço primeiramente à minha tutora, Dra. Marta Lamas, Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar de Setúbal (CHS), por ter aceitado o desafio de me orientar na realização deste trabalho final de curso. Com paciência e dedicação me ajudou a focar o trabalho sobre os pontos essenciais sobre a tão vasta literatura sobre o cancro colorectal e a aguçar ainda mais o meu interesse pessoal pela temática.

Agradeço também à Dra. Cidália Pinto, Assistente Hospitalar de Oncologia do CHS, pela sua disponibilidade em orientar-me na pesquisa das evidências mais actuais dentro do tratamento sistémico do cancro colorectal.

Por fim, não poderia deixar de incluir nos agradecimentos o Dr. Manuel Morales, Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral do CHS, pela sua contribuição para o meu crescimento enquanto aluna ao longo dos estágios clínicos que me orientou anteriormente e que foram decisivos para o meu interesse na área de Cirurgia Geral, em especial o cancro colorectal.

## 5. Referências

1. Zarour, L.R., Anand, S., Billingsley, K.G., Bisson, W.H., Cercek, A., Clarke, M.F., et al. (2017) Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **3**, 163–173. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352345X17300115>.
2. Augestad, K.M., Merok, M.A. and Ignatovic, D. (2017) Tailored treatment of colorectal cancer: Surgical, molecular, and genetic considerations. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, **11**.
3. Weledji, E.P. (2017) Centralization of liver cancer surgery and impact on multidisciplinary teams working on stage IV colorectal cancer. *Oncology Reviews*, **11**, 74–80.
4. Simkens, G.A., Rovers, K.P., Nienhuijs, S.W. and de Hingh, I.H. (2017) Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Cancer management and research*, **9**, 259–266.
5. M.J., K., S.J., K., S.-C., P., D.Y., K., J.W., P., S.-B., R., et al. (2016) Adjuvant radiotherapy for the treatment of stage IV rectal cancer after curative resection A propensity score-matched analysis and meta-analysis. *Medicine (United States)*, **95**, e4925. <http://journals.lww.com/md-journal%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emex&NEWS=N&AN=613708178>.
6. Miranda, N. and Portugal, C. (2015) Doenças Oncológicas em Números 2015 - Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. 2015: ISSN: 2183-0746.
7. Brunicardi, F. et al (2015) Schwartz's Principles of Surgery. 10th editi., Mc.GrawHill Education.
8. Stintzing, S., Tejpar, S., Gibbs, P., Thiebach, L. and Lenz, H.J. (2017) Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *European Journal of Cancer*, **84**, 69–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.016>.
9. Teixeira, A.V. (2009) Pólipos e cancro do cólon e recto. *Arquivos de Medicina*, **23**, 209–216.

10. Riihimäki, M., Hemminki, A., Sundquist, J. and Hemminki, K. (2016) Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific Reports*, **6**, 29765.  
<http://www.nature.com/articles/srep29765>.
11. Bittoni, A., Scartozzi, M., Giampieri, R., Faloppi, L., Maccaroni, E., Del Prete, M., et al. (2013) The Tower of Babel of liver metastases from colorectal cancer: Are we ready for one language? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **85**, 332–341.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.08.005>.
12. Feo, L., Polcino, M. and Nash, G.M. (2017) Resection of the Primary Tumor in Stage IV Colorectal Cancer: When Is It Necessary? *Surgical Clinics of North America*, **97**, 657–669.
13. Collins, D. and Chua, H. (2017) Contemporary surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *F1000Research*, **6**, 598. <https://f1000research.com/articles/6-598/v1>.
14. Saúde, D.G. da (2015) Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento do Adenocarcinoma do Cólon e do Reto. 2015. file:///C:/Users/Emily/Downloads/i021512 (5).pdf.
15. Adam, R., de Gramont, A., Figueras, J., Kokudo, N., Kunstlinger, F., Loyer, E., et al. (2015) Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treatment Reviews*, **41**, 729–741.
16. Fiorentini, G., Sarti, D., Aliberti, C., Carandina, R., Mambrini, A. and Guadagni, S. (2017) Multidisciplinary approach of colorectal cancer liver metastases. *World Journal of Clinical Oncology*, **8**, 190. <http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v8/i3/190.htm>.
17. de Mestier, L., Manceau, G., Neuzillet, C., Bachet, J.B., Spano, J.P., Kianmanesh, R., et al. (2014) Primary tumor resection in colorectal cancer with unresectable synchronous metastases: A review. *World journal of gastrointestinal oncology*, **6**, 156–69.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4058723&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
18. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J.H., Aderka, D., et al. (2016) ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, **27**, 1386–1422.

19. Guye, M.L., Schoellhammer, H.F., Chiu, L.W., Kim, J., Lai, L.L. and Singh, G. (2013) Designing Liver Resections and Pushing the Envelope with Resections for Hepatic Colorectal Metastases. *Indian Journal of Surgical Oncology*, **4**, 349–355.
20. Jones, R.P., Stettner, S., Sutton, P., Dunne, D.F., McWhirter, D., Fenwick, S.W., et al. (2014) Controversies in the oncosurgical management of liver limited stage IV colorectal cancer. *Surgical Oncology*, **23**, 53–60.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2014.02.002>.
21. Pathak, S., Nunes, Q.M., Daniels, I.R., Smart, N.J., Poston, G.J. and Pålman, L. (2015) Rectal cancer with synchronous liver metastases: Do we have a clear direction? *European Journal of Surgical Oncology*, **41**, 1570–1577.